

1,2-ETHANEDIOL DERIVATIVE AND SALT THEREOF

Patent number: JP3047158
Publication date: 1991-02-28
Inventor: ONO SATORU; others: 05
Applicant: TOYAMA CHEM CO LTD
Classification:
- international: C07C217/10; C07D207/09; C07D207/27; C07D211/22;
C07D211/70; C07D213/30; C07D213/61; C07D213/74;
C07D233/64; C07D239/42; C07D241/04; C07D295/08;
C07D455/02
- european:
Application number: JP19900024502 19900205
Priority number(s):

Abstract of JP3047158

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I (R<1> is naphthyl, indanyl, tetrahydronaphthyl, etc.; R<2> is H, lower alkyl or hydroxylprotecting group; R<3> is H or lower alkyl; R<4> and R<5> are H or lower alkyl; R<6> is amino-containing nitrogen heterocyclic group or ammonio; n is 0-6) and a salt thereof.

EXAMPLE: 2-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-1-(1-naphthyl)ethanol hydrochloride.

USE: A cerebral function improver useful for treating sequela of ischemic encephalopathy and cerebral apoplexy and also treating and preventing amnesia and dementia.

PREPARATION: A compound shown by formula II is reacted with a compound shown by formula III or a salt thereof or a compound shown by the formula HO-R<6a> (R<6a> is group having free atom valence in carbon forming nitrogen-containing heterocyclic ring among the same nitrogen-containing heterocyclic group as R<6>) or a salt thereof in a solvent such as benzene optionally in the presence of a base (e.g. sodium hydroxide) at 20-150 deg.C to give a compound shown by formula I.

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

Best Available Copy

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 公開特許公報(A)

平3-47158

⑬ Int. Cl.⁹C 07 C 217/10
C 07 D 207/09
207/27

識別記号

Z

庁内整理番号

7457-4H
7019-4C
7019-4C※

⑭ 公開 平成3年(1991)2月28日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全24頁)

⑮ 発明の名称 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩

⑯ 特 願 平2-24502

⑰ 出 願 平2(1990)2月5日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)4月26日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-106187

㉑ 発 明 者 小 野 哲 富山県富山市中島3-2-5
 ㉒ 発 明 者 山 藤 哲 夫 富山県婦負郡婦中町吉谷1-3
 ㉓ 発 明 者 茶 木 久 晃 富山県上新川郡大山町小原屋455-1
 ㉔ 発 明 者 前 川 睦 子 富山県富山市下熊野65-5
 ㉕ 発 明 者 藤 堂 洋 三 富山県富山市金山新桜ヶ丘696-38
 ㉖ 発 明 者 成 田 弘 和 富山県富山市奥田本町6-40
 ㉗ 出 願 人 富山化学工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

最終頁に続く

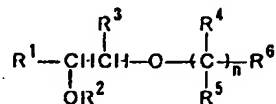
明 示 書

1. 発明の名称

1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



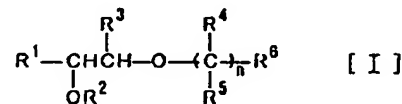
「式中、 R^1 は、置換されていてもよいナフチル、インダニル、インデニルまたはテトラヒドロナフチル基を； R^2 は、水系原子または低級アルキルもしくはヒドロキシル保護基を； R^3 は、水系原子または低級アルキル基を； n 個の R^4 および R^5 は、同一または異なって水系原子または低級アルキル基を； R^6 は、置換されていてもよいアミノもしくは含窒素複素環式基またはアンモニオ基を；および n は、0 または 1~6 の整数を、それぞれ示す。」

で表わされる 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規な 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩に関し、さらに、詳細には一般式 [I] :



「式中、 R^1 は、置換されていてもよいナフチル、インダニル、インデニルまたはテトラヒドロナフチル基を； R^2 は、水系原子または低級アルキルもしくはヒドロキシル保護基を； R^3 は、水系原子または低級アルキル基を； n 個の R^4 および R^5 は、同一または異なって水系原子または低級アルキル基を； R^6 は、置換されていてもよいアミノもしくは含窒素複素環式基またはアンモニオ基を；および n は、0 または 1~6 の整数を、それぞれ示す。」

で表わされる 1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩に関する。

〔従来の技術〕

従来、1, 2-エタンジオール誘導体としては、たとえば、米国特許第2,928,845号、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス(J. Pharm. Sci.)、第50巻、第769～771頁(1961年)およびファルマコ・エディジョン・サイエンティフィカ(Farmaco. Ed. Sci)、第19巻、第1056～1065頁(1964年)などに記載されているものが知られている。

しかし、これらの化合物は、局所麻酔剤またはその中間体として利用されているが、脳機能改善剤、抗健忘剤および抗痴呆剤としての用途については全く知られていない。

また、国際特許出願公開88/8424には、アルツハイマー病およびその他の変性神経障害などの治療に用いられる1, 2-エタンジオール誘導体が記載されている。しかし、その明細書には、それらの誘導体の具体的記載および実施例が全く見当たらない。

〔発明が解決しようとする課題〕

る。〕

で表わされる新規な1, 2-エタンジオール誘導体およびその塩が、優れた抗健忘作用および抗ハイポキシア作用を発揮し、脳機能改善剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

なお、本明細書における用語“脳機能改善剤”は、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中の治療に有用な通常の脳機能改善剤としての用途のみならず、健忘および痴呆(たとえば、脳血管性痴呆、各種老年性痴呆およびアルツハイマー病など)の治療または予防剤を意味する。

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特にことわらない限り、各用語は、つぎの意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などのC₁～6アルキ

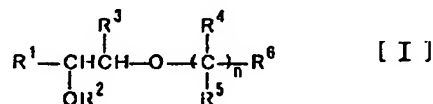
現在、各種痴呆、特~~別~~アルツハイマー型痴呆および脳血管性痴呆の治療には、脳代謝賦活剤または脳循環改善剤などが使用されている。

しかし、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中の治療に有用な脳機能改善剤としての化合物は、未だに見出されていない。

本発明の目的は、上記課題を解決し、かつ副作用の少ない有用な脳機能改善剤として用いることができる化合物を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として鋭意研究を行った結果、下記的一般式〔I〕：



〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは、それぞれ、前記と同様の意味を有す

ル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などのC₂～6アルケニル基を；低級アルケニルオキシ基とは、C₂～6アルケニル-
O-基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などのC₃～6シクロアルキル基を；低級アルコキシ基とは、C₁～6アルキル-O-基を；低級アルキルチオ基とは、C₁～6アルキル-S-基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、アリール-O-基を；アル低級アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアルC₁～4アルキル基を；アル低級アルコキシ基とは、アルC₁～4アルキル-O-基を；アル低級アルキルチオ基とは、アルC₁～4アルキル-S-基を；低級アルキレンジオキシ基とは、たとえば、メチレンジオキシおよび

エチレンジオキシ基などの $C_1 \sim 4$ アルキレンジオキシ基を；低級アシル基とは、たとえば、ホルミル、アセチルおよびブチリル基などの $C_1 \sim 6$ アシル基を；アロイル基とは、アリール-CO-基を；低級アルキルスルホニル基とは、 $C_1 \sim 6$ アルキル-SO₂-基を；アル低級アルキルスルホニル基とは、アル $C_1 \sim 6$ アルキル-SO₂-基を；アリールスルホニル基とは、アリール-SO₂-基を；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、 $C_1 \sim 6$ アルキル-SO₂-O-基を；アリールスルホニルオキシ基とは、アリール-SO₂-O-基を；アリールスルホニルアミノ基とは、アリール-SO₂-NH-基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、 $C_1 \sim 6$ アルキル-SO₂-NH-基を；ジ低級アルキルアミノ基とは、ジ $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基を；アンモニオ基とは、たとえば、トリメチルアンモニオおよびトリエチルアンモニオ基などのトリ低級アルキルアンモニオ基を；含窒素複素環式基とは、たとえば、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジ

ル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2, 3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；そして複素環式カルボニル基とは、複素環式-CO-基を意味する。

R^1 におけるナフチル、インダニル、インデニルまたはテトラヒドロナフチル基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アルキル、アリール、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルス

ニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、アリニルまたはインダゾリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；また、複素環式基とは、上記した含窒素複素環式基並びにたとえば、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロキノキサリル、キノキサリル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾピロリル、2, 3-ジヒドロ-4H-1-チアナフチ

ルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基または保護されているアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基、オキソ基および低級アルキレンジオキシ基などが挙げられ、また、 R^1 におけるナフチル、インダニル、インデニルまたはテトラヒドロナフチル基の置換基における低級アルキル、アリール、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノまたは複素環式基および R^6 における含窒素複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン

で置換されていてもよいアリール基、ハロゲンで置換されていてもよいアロイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アシル基、アル低級アルキル基、アル低級アルケニル基、複素環式基、複素環式-CO-基、オキソ基、低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基が挙げられ、これら1種以上の置換基で置換されていてもよい。

また、 R^1 の置換基におけるアミノ基および R^6 におけるアミノ基の置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシル基、シクロアルキル基、保護されていてもよいヒドロキシまたは保護されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、低級アシル基、アル低級アルキル基、複素環式基、オキソ基で置換されていてもよい複素環式-CO-基、アダマンチル基、低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基が挙げられ、これら1種以上の置換基で置換されていてもよい。

また、上記で説明した R^2 のヒドロキシル保護

基および置換基中にあるヒドロキシル基、カルボキシル基およびアミノ基の保護基としては、プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン (Theodora W. Green)(1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.)]に記載された通常のヒドロキシル基、カルボキシル基およびアミノ基の保護基が挙げられ、特に、ヒドロキシル基の保護基としては、たとえば、低級アルキル、低級アシルおよび2-テトラヒドロピラニル基並びに置換されていてもよいベンジルのようなアル低級アルキル基が挙げられる。

一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体の塩としては、医薬として許容される塩であればよく、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸およびアスパラギン酸などのカルボン酸との塩；メタン

スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩並びにナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩などが挙げられる。

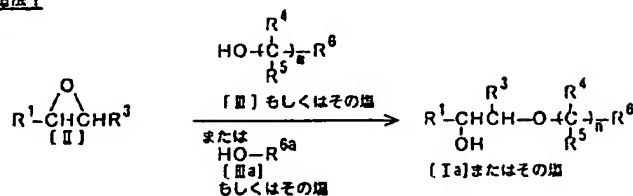
一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩において、異性体(たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

つぎに、一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩の製造法について説明する。

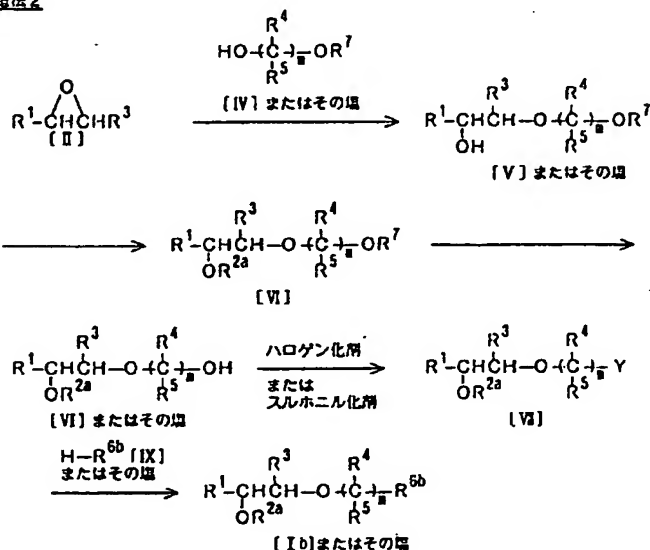
一般式 [I] の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、たとえば、以下に示す各製造法によって製造することができる。

(以下余白)

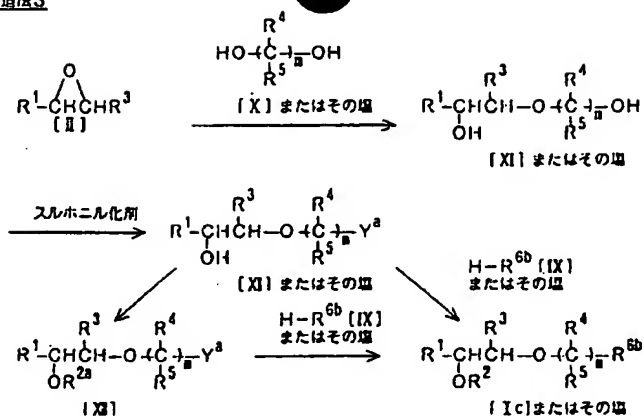
製造法1



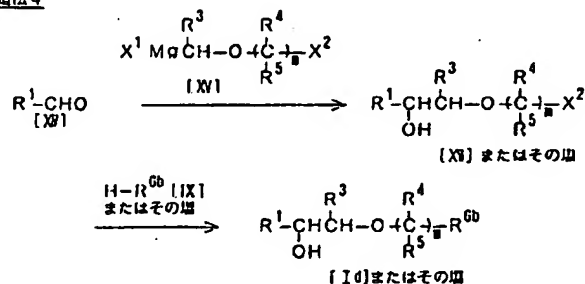
製造法2



製造法3



製造法4



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および n は、それぞれ前記したと同様の意味を有し； R^{2a} は、 R^2 と同様のヒドロキシル保護基を； R^{6a} は、 R^6 と同様の置換されていてもよい含窒素複素環式基のうち該環を形成する炭素原子に遊離原子価をもつ基を； R^{6b} は、 R^6 と同様の置換されていてもよい含窒素複素環式基のうち該環を形成する窒素原子に遊離原子価をもつ基または置換されていてもよいアミノ基を； R^7 は、 R^2 と同様のヒドロキシル保護基を； X^1 および X^2 は、同一または異なってハロゲン原子を； Y は、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基などの脱離基を； Y^a は、アリールスルホニルオキシ基を；および m は、1～6の整数をそれぞれ示す。」

また、一般式 [III]、[IIIa]、[IV]、[V]、[VI]、[IX]、[X]、[XI]、[XI]、[XV]、[Ia]、[Ib]、[Ic] および [Id] の

化合物の塩としては、一般式 [I] の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

ついで、上で述べた方法を各製造法について説明する。

製造法1

一般式 [II] の化合物に一般式 [III] の化合物もしくはその塩または一般式 [IIIa] の化合物もしくはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式 [Ia] の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；N、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；並びにテトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。また、一般式 [III] の化合物または一般式 [IIIa] の化合物を溶媒として用いることもで

きる。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、水系化ナトリウム、金属ナトリウムおよび1erl-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

この反応において、一般式 [III] の化合物もしくはその塩または一般式 [IIIa] の化合物もしくはその塩の使用量は、一般式 [II] の化合物に対して、1～100 倍モル、好ましくは、1～10倍モルである。

また、必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式 [II] の化合物に対して、0.01～1.2 倍モルである。

この反応は通常、20～150℃、好ましくは、70～90℃で、1分～24時間、好ましくは、5分～5時間実施すればよい。

製造法2

(1) 一般式 [II] の化合物に一般式 [IV] の化合物またはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式 [V] の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応は、製造法1の方法で実施すればよい。

得られた一般式〔V〕の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(2) 一般式〔V〕の化合物またはその塩を、通常の水酸基の保護反応に付すことにより、一般式〔VI〕の化合物を製造することができる。

得られた一般式〔VI〕の化合物は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

さらに、一般式〔VI〕の化合物を、選択的な水酸基の脱離反応に付すことにより、一般式〔VII〕の化合物またはその塩を製造することができる。

得られた一般式〔VII〕の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

これらの反応は、自公知の方法、たとえば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、〔セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodora W. Green) (1981 年)、ジョン・ウィ

リー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons, Inc.)〕に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

これらの反応に使用される水酸基保護基(R^7 および R^{2a}) の組み合わせは適宜選択すればよい。

(3) 一般式〔VII〕の化合物またはその塩に溶媒中、ハロゲン化剤またはスルホン化剤を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔VIII〕の化合物を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；並びにN、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエ

チルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水系化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、たとえば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リンおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

スルホン化剤としては、たとえば、メタンスルホンクロリドおよびp-トルエンスルホンクロリドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤またはスルホン化剤および必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式〔VII〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1～2倍モルである。

この反応は通常、-10～100℃、好ましくは、0～40℃で、10分～30時間実施すればよい。

得られた一般式〔VIII〕の化合物は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(4) 一般式〔VIII〕の化合物に一般式〔IX〕の化

合物またはその塩を、触媒の存在下または不存在下および塩基の存在下または不存在下で、反応させることにより、一般式〔Ib〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の溶媒が挙げられる。

また、必要に応じて用いられる触媒としては、たとえば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

必要に応じて用いられる触媒の使用量は、一般式〔VIII〕の化合物に対して、0.1～1倍モルである。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の塩基が挙げられる。

一般式〔IX〕の化合物もしくはその塩または必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式〔VIII〕の化合物に対して、それぞれ、等モル以上、

好ましくは、1～20倍である。

この反応は通常、10～150℃で、好ましくは、20～100℃で、10分～20時間実施すればよい。

製造法3

(1) 一般式〔II〕の化合物に一般式〔X〕の化合物またはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔XI〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応は、製造法1と同様の方法で実施すればよい。

(2) 一般式〔XI〕の化合物またはその塩に溶媒中、スルホニル化剤を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔XI〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の溶媒が挙げられる。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の

(John Wiley & Sons, Inc.) に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

得られた一般式〔XII〕の化合物は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(4) 一般式〔XII〕の化合物もしくはその塩または一般式〔XII〕の化合物に一般式〔IX〕の化合物またはその塩を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔Ic〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応は、製造法2の(4)と同様の方法で実施すればよい。

製造法4

(1) 一般式〔XIV〕の化合物に一般式〔XV〕の化合物を反応させることにより、一般式〔XII〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられ、こ

の塩基が挙げられる。

スルホニル化剤としては、たとえば、p-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

スルホニル化剤および必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式〔XI〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.95倍モル以上、好ましくは、1～2倍モルである。

この反応は通常、-10～100℃で、好ましくは、0～40℃で、10分～30時間実施すればよい。

得られた一般式〔XI〕の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(3) 一般式〔XII〕の化合物またはその塩を、通常のヒドロキシル基の保護反応に付すことにより、一般式〔XIII〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自休公知の方法、たとえば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodora W. Green) (1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド

これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

この反応において、一般式〔XV〕の化合物の使用量は、一般式〔XIV〕の化合物に対して0.8～100倍モル、好ましくは、0.8～10倍モルである。

また、この反応は通常、-78℃～100℃で、好ましくは、-78℃～50℃で、5分間～24時間実施すればよい。

得られた一般式〔XII〕の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

なお、ここで使用される一般式〔XV〕の化合物は、自休公知の方法、たとえば、プレティン・ド・ラ・ソシエテ・シミック・ド・フランセ(Bull. Soc. Chim. Fr.), 1967(5), 第1533-1540頁に記載されている方法で製造することができる。

(2) 一般式〔XII〕の化合物またはその塩に一般式〔IX〕の化合物またはその塩を、触媒の存在下または不存在下および塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式〔IId〕の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；エタノール、プロパノールおよびブタノールなどのアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；並びにN、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる触媒としては、たとえば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

必要に応じて用いられる触媒の使用量は、一般式〔X〕の化合物またはその塩に対して、0.1～1倍モルである。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、前述の製造法2の(3)で述べたと同様の塩基が挙げられ、また、一般式〔IX〕の化合物またはその塩を塩基として用いることもできる。

〔XI〕、〔XII〕、〔XIII〕、〔XIV〕、〔XV〕、〔I〕、〔Ia〕、〔Ib〕、〔Ic〕および〔Id〕の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

このようにして得られた一般式〔I〕の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

また、一般式〔I〕の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩を、たとえば、酸化反応、還元反応、付加反応、アシル化反応、アルキル化反応、スルホニル化反応、脱アシル化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など自体公知の方法を適宜組合わせることによって、他の一般式〔I〕の1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩に誘導することができる。

一般式〔IX〕の化合物またはその塩または必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式〔X〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は通常、10～150℃、好ましくは、20～100℃で、10分～20時間実施すればよい。

また、上記反応において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることもできる。

上で述べた各製造法における一般式〔II〕、〔III〕、〔IIIa〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕、〔VII〕、〔VIII〕、〔IX〕、〔X〕、〔XI〕、〔XII〕、〔XIII〕、〔XIV〕および〔XV〕の化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

一般式〔II〕、〔III〕、〔IIIa〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕、〔VII〕、〔VIII〕、〔IX〕、

なお、本発明化合物を製造するための原料である一般式〔II〕の化合物は、自体公知の方法、たとえば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ（JACS）、第87巻、第1353頁（1965年）、新実験化学講座、第14巻、第579頁（1977年、丸善）などにより製造することができる。

本発明化合物を医薬として用いる場合、医薬上許容され得る賦形剤、担体および希釈剤などの製剤助剤を適宜混合してもよく、これらは、常法により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、経口投与の場合、通常成人に対して1日0.01～500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

つぎに本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。

なお、以下の薬理試験に使用する試験化合物番号は、実施例中の化合物番号を引用した。

1. 抗ハイポキシア作用

1群10匹の ddY系雄マウス(5~6週齢)に、生理食塩液に溶解させた試験化合物100 mg/kgを経口投与する。投与1時間後(または30分間後*)にマウスを300 mlのガラス容器に入れ、このガラス容器に4%酸素および96%窒素からなる混合気体を5 l/minで通気し、通気開始からマウスが死亡するまでの時間を測定した。

対照群には、生理食塩液のみを経口投与した。

試験化合物の抗ハイポキシア作用は、次式：

$$\frac{\text{投与群のマウスの生存時間}}{\text{対照群のマウスの生存時間}} \times 100(\%)$$

より求めた。

その結果を表-1に示す。

(以下余白)

表-1

化合物番号	抗ハイポキシア作用
1	144
2	123
3	177
4	246
5	150
9	177
10	149
11	123
12	150
16	159
19	128
20	124
23	145
24	186
25	190
29	154
32	155
33	124
34	126
44	150
45	185
52	198
55	160
56	183
62	157
75	182
76	168
82	198
対照	100

2. 抗健忘作用

a) 電気痙攣ショック(ECS)誘発健忘モデル

1群10匹の ddY系雄マウス(5~6週齢)に、生理食塩液に溶解させた試験化合物を腹腔内投与し、投与1時間後にマウスを明暗2室から成るステップ・スルー(Step-through)式受動回避訓練箱(HPA-100H、室町機械社製)の明室に入れ、暗室に入るとギロチンドアを閉じ、0.5秒後に電流(1.6mA、3秒間)を床のグリッドに通電して、獲得試行を行い、その直後に两眼を介してECS(25mA、0.5秒間)を負荷した。テスト試行として、24時間後に再びマウスを明室に入れ、マウスが暗室に四肢を入れるまでの時間(反応潜時)を最大300秒間測定した。

生理食塩液のみを腹腔内投与した対照群のマウスについても同様にして反応潜時を測定した。

また、抗健忘作用は反応潜時の中央値とし、以下の記号で表わした。

- : 0~60秒 + : 61~100秒
++ : 101~150秒 +++ : 151~300秒

その結果を表-2に示す。

表-2

化合物番号	投与量 (mg/kg)	抗健忘作用
1	10	+
2	3	+
8	10	++
10	3	++
12	10	+
16	3	++
25	3	+++
34	3	+
39	3	++
対照	-	-

(以下余白)

b) シクロヘキシミド(Cycloheximide) 誘発健忘モデル

シクロヘキシミドによりマウスの記憶の検索過程が障害されることが、山崎ら〔薬物・精神・行動、第3巻、第127～136頁(1983年)〕によって報告されている。そこで、以下の試験を行った。

方法： 薬物・精神・行動、第3巻、第127～136頁(1983年)および日本薬理学雑誌、第89巻、第243～252頁(1987年)に記載の方法に準じて行った。

なお、装置として床部分がステンレスのグリッドからなる縦22cm、横22cm、高さ21cmの黒色アクリル製の箱で床のグリッドの一端に縦7cm、横7cm、高さ2cmの台を設けたステップ・ダウン(Step-down)式受動回避訓練箱を用いた。

1群10匹の ddY系雄マウス(5～6週齢)に対して、生理食塩液に溶解させたシクロヘキシミド(120mg/Kg)を皮下投与し、投与15分後にマウスを上記装置内の台上に置く。マウスが床

に降りた直後から2秒間の電流を2秒間、床グリッドに通電し、直ちにマウスをホームケージに戻すことにより獲得試行を行った。テスト試行として、24時間後に、シクロヘキシミド処理マウスに対して、生理食塩液に溶解させた各試験化合物を経口投与し、投与30分後にマウスを上記装置内の台上に置き、マウスが台から降りるまでの時間(反応潜時)を最大300秒間測定した。

生理食塩液のみを経口投与した対照群のマウスについても同様にして反応潜時を測定した。

また、抗健忘作用は反応潜時の中央値とし、以下の記号で表わした。

— : 0～60秒 + : 61～100秒
++ : 101～150秒 +++ : 151～300秒

その結果を表-3に示す。

(以下余白)

表-3

化合物番号	投与量 (mg/Kg)	抗健忘作用
1	3	++
2	10	++
3	3	++
5	10	+
6	3	+
7	3	+
8	3	+++
11	3	+
13	3	+
14	3	++
15	3	++
17	3	++
18	10	++
19	3	++
21	3	++
24	3	+++
25	30	+++
30	3	+
33	3	+
34	3	+++
35	3	+
36	10	+
39	30	+
53	10	+
対照	—	—

(以下余白)

3. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

イールマン(Ellman)らの方法〔バイオケミカル・ファーマコロジー(Biochem. Pharmacol.)第7巻、第88～95頁、1961年〕に準じて行った。

すなわち、5, 5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)〔DTNB〕、試験化合物およびアセチルコリンエステラーゼ源としてのマウス脳ホモジネートを含むリン酸緩衝液に基質としてのアセチルチオコリンを加え、インキュベーションし、生成する5-チオ-2-ニトロ安息香酸を412で測定した。

アセチルコリンエステラーゼ阻害活性は、試験化合物の最終濃度が10μg/mlのときの抑制率として表わした。

その結果を表-4に示す。

(以下余白)

表-4

化合物番号	抑制率(%)
1	30
3	25
6	59
10	44
12	22
14	31
19	30
20	26
33	43
75	38

4. 急性毒性

1群3匹の ddY系雄マウス(5~6週齢)に、生理食塩液に溶解させた試験化合物を静脈内投与し、急性毒性を検討した。

その結果、試験化合物番号2、8、9、13、24、29、52、56および82の化合物は、50mg/kgで死亡例は認められなかった。

以上の試験結果から、本発明化合物は優れた抗ハイポキシア作用、抗健忘作用およびアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を発揮し、かつ低毒性であることが容易に理解できる。

を示す。

また、化合物番号70および71のインデンにおける置換位置は、不明であるため、推定結合位置を用い、インデン-6-イルと記載した。

(以下余白)

このような結果により、本発明の化合物は脳機能改善剤として、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中などの治療に用いることができる。

〔発明の効果〕

よって、本発明化合物は、脳機能改善剤として極めて有用な化合物であることが明らかである。

〔実施例〕

つぎに、本発明を実施例および製剤例を挙げて説明する。

なお、溶媒の混合比は、すべて容置比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、メルク社製のシリカゲル〔キーゼルゲル60、アート、7734(Kieselgel 60, Art. 7734)〕を用いた。

また、以下に使用される略号は、つぎの意味を有する。

Me:メチル、Et:エチル、i-Pr:イソプロピル、Bz:ベンジル、IPA:イソプロピルアルコール、IPE:ジイソプロピルエーテル

また、文中および表中の〔 〕は、再結晶溶媒

実施例1

tert-ブトキシカリウム13.2gおよび2-(N,N-ジメチルアミノ)エタノール47.2mlの混合物を80℃に昇温させ、2-(1-ナフチル)オキシラン40.0gを3.5時間を要して滴下し、得られた混合物をさらに、80~85℃で1.5時間攪拌する。ついで、反応混合物を冷却し、酢酸エチル100mlおよび水100mlの混合物に導入し、6N塩酸でpH11.5に調整した後、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル50mlで抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残留物を蒸留して、沸点152~163℃/0.6~0.8mmHgの留分を分取する。得られた油状物をアセトン200mlに溶解させ、この溶液に氷冷下、塩化水系ガスを導入する。析出物を濾取し、アセトンで洗浄した後、乾燥すれば、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-(1-ナフチル)エタノールの塩酸塩(化合物番号1)22.7g

を得る。

融点：196 ~ 197 °C [EtOH]

同様にして、表-5の化合物を得る。

なお、表-5中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、naおよびnbは、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

(以下余白)

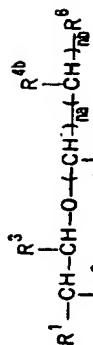


表-5

化合物番号	R^1	R^2	R^3	R^{4a}	R^{4b}	R^6	na	nb	付加塩	融点(°C)
2		H	H	H	H		1	1	HCl	193 } 194 } [EtOH]
3		149 } 150 } [Me2CO-EtOH]
4		178 } 179 } [Me2CO-EtOH]

表-5 (続き)

5		H	H	H	H		1	1	HCl	184 } 185 } [Me2CO-EtOH]
* 6		2	.	-	融点
* 7	2	.	.
8		1	1	HCl	213 } 214 } [IPA]

表-5 (続き)

9		H	H	H	H		1	1	HCl	205 } 205.5 } [MeOH-EtOH]
10		174 } 174.5 } [EtOH-Et2O]
11		156.5 } 158 } [EtOH-Et2O]
12		157 } 158 } [IPA]

表-5 (続き)




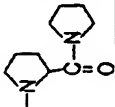

* 13		H	H	H	H		1	1	-	油状
* 14	
* 15	
16		.	.	HCl	155.5 157 [IPA]

表-5 (続き)



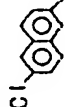
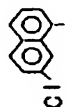
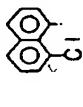
17		H	H	H	H		1	1	HCl	151.5 153.5 [IPA]
18		193.5 196.5 [EtOH]
19		166.5 168 [IPA]
20		161 163 [EtOH]

表-5 (続き)









21		H	H	H	H		1	1	HCl	100.5 101.5 [IPA-AcOEt]
22		Me	.	.	.		.	.	.	186.5 188 [EtOH-Me2CO]
23	.	H	Me	.	Me	.	.	.	7マール	197 198.5 [EtOH-AcOEt]
24		.	.	H	H	.	.	.	HCl	199.5 201 [IPA-AcOEt]

表-5 (続き)

25		H	H	H	H		1	1	HCl	198 199.5 [IPA]
26		157 159 [IPA]

*: これらの化合物については結晶性をつくる工程を行わなかった。

実施例2

(1) 2-ヒドロキシメチル-4-トリチルモルホリン6.0 g、tert-ブトキシカリウム1.0 gおよびジメチルスルホキシド6 mlの混合物を80℃まで昇温させ、2-(2-ナフチル)オキシラン2.8 gを溶解させたジメチルスルホキシド6 mlの溶液を80~85℃で2時間を要して滴下する。さらに同温度で3時間脱拌した後、反応混合物を冷却し、氷水60 mlおよび酢酸エチル60 mlの混合物に導入する。有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の1-(2-ナフチル)-2-[(4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ]エタノール(化合物番号27) 9.0 gを得る。

同様にして、油状の1-(1-ナフチル)-2-[(4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ]エタノール(化合物番号28)を得る。

(2) 1-(2-ナフチル)-2-[(4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ]エタノール

融点: 141~144℃ [EtOH]

同様にして、無定形の1-(1-ナフチル)-2-[(モルホリン-2-イル)メトキシ]エタノールの塩酸塩(化合物番号30)を得る。

実施例3

(1) tert-ブトキシカリウム4.5 gおよびエチレンジクロール45 mlの混合物を80℃に昇温させ、2-(1-ナフチル)オキシラン13.7 gを1時間を要して滴下し、得られた混合物を同温度で1時間脱拌する。ついで、反応混合物を冷却し、酢酸エチル50 mlおよび氷水50 mlの混合物に導入した後、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル20 mlずつで2回抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液: トルエン: 酢酸エチル=1:3)で精製すれば、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(1-ナフチル)エタノール8.3 gを得る。

ル 9.0 gをアセトン50 mlに溶解させ、この溶液に氷冷下、5.9 N乾燥塩化水素-エタノール溶液3.5 mlを加え、得られた混合物を室温で2時間脱拌する。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に水50 mlおよび酢酸エチル30 mlを加え、水層を分取する。分取した水層を酢酸エチル30 mlで洗浄する。ついで、洗浄した水層に酢酸エチル50 mlを加え、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液: クロロホルム: メタノール=5:1)で精製すれば、油状物1.2 gを得る。得られた油状物をイソプロパノール5 mlに溶解させ、この溶液にフマル酸 0.5 gを加え、加熱溶解させる。得られた溶液を室温で一晩静置し、析出品を濾取すれば、1-(2-ナフチル)-2-[(モルホリン-2-イル)メトキシ]エタノールの1/2・フマル酸塩(化合物番号29) 0.9 gを得る。

融点: 91~92℃ [IPE]

同様にして、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(2-ナフチル)エタノールを得る。

融点: 105~106℃ [AcOEt]

(2) 2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(1-ナフチル)エタノール8.3 gをピリジン50 mlに溶解させ、この溶液を-25℃に冷却し、p-トルエンスルホニルクロリド6.8 gを加え、得られた混合物を0~5℃で24時間、さらに室温で4時間静置する。ついで、反応混合物を6 N塩酸103 ml、氷水50 mlおよびジエチルエーテル100 mlの混合物に導入し、6 N塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。水層をさらにジエチルエーテル20 mlで抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液: トルエン: 酢酸エチル=10:1)で精製すれば、無色油状の1-(1-ナフチル)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオ

キシ) エトキシ] エタノール6.3 gを得る。

同様に、無色油状の1-(2-ナフチル)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ) エトキシ] エタノールを得る。

(3) 1-(1-ナフチル)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ) エトキシ] エタノール6.3 g、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン2.97mlを溶解させた塩化メチレン63mlの溶液に、室温で、ビリジニウム-p-トルエンスルホネート0.82gを加え、得られた混合物を同温度で20分間、さらに35~40℃で10分間攪拌する。ついで、反応混合物を冷却し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: トルエン: 酢酸エチル=10:1)で精製すれば、無色油状の1-(1-ナフチル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ) エトキシ] エタン7.53gを得る。

同様に、無色油状の1-(2-ナフチル)

ラン-2-イルオキシ) エタン(化合物番号31) 3.36gを得る。

(5) 2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ]-1-(1-ナフチル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エタン3.3 gをアセトン30mlに溶解させ、この溶液に室温でp-トルエンスルホン酸・1水和物3.46gおよび水7mlを加え、得られた混合物を同温度で30分間、さらに40℃で1時間攪拌する。ついで、反応混合物をクロロホルム60mlおよび氷水60mlの混合物に導入し、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調整した後、有機層を分取する。水層をさらにクロロホルム20mlで抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をアセトン40mlに溶解させ、この溶液に氷冷下、塩化水系ガスを導入する。得られた溶液を室温で30分間攪拌した後、ジエチルエーテル40mlを加え、得られた混合物をさらに同温度で30分間攪拌する。ついで、析出物を濾取し、

1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ) エトキシ] エタンを得る。

(4) 1-(1-ナフチル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ) エトキシ] エタン7.5 g、N-メチルピペラジン2.65ml、炭酸カリウム3.96gおよびN, N-ジメチルホルムアミド38mlの混合物を90~100℃で2時間攪拌する。ついで、反応混合物を冷却し、ジエチルエーテル100 mlおよび氷水100 mlの混合物に導入した後、有機層を分取する。水層をさらにジエチルエーテル25mlずつで2回抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム: エタノール=10:1)で精製すれば、無色油状の2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ]-1-(1-ナフチル)-1-(テトラヒドロピ

アセトンで洗浄した後、乾燥すれば、2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ]-1-(1-ナフチル) エタノールの二塩酸塩(化合物番号32) 2.35gを得る。

融点: 230.5 ~ 231.5℃ [MeOH]

実施例4

N-メチルピペラジンの代わりに、N-(p-フルオロベンゾイル) ピペリジンを用いて、実施例3(4) および(5) と同様に、2-[2-(4-(p-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エトキシ]-1-(1-ナフチル) エタノールの塩酸塩(化合物番号33)を得る。

融点: 204.5 ~ 205.5℃ [MeOH]

実施例5

1-(1-ナフチル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2-[2-(p-トルエンスルホニルオキシ) エトキシ] エタン2gをエタノール20mlに溶解させ、この溶液に室温で、40%メチルアミン水溶液6.60gを加え、得られた混合物を1時間還流する。ついで、反応混合物を冷

却し、氷水20mlおよびジエチルエーテル50mlの混合物に導入した後、有機層を分取する。水層をさらにジエチルエーテル20mlで抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水15mlを加え、6N塩酸でpH1.5に調整した後、水層を分取する。有機層をさらに水10mlずつで2回抽出する。抽出液を先に分取した水層と合わせて、クロロホルム25mlを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調整した後、有機層を分取する。水層をさらにクロロホルム10mlずつで2回抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、油状物1.27gを得る。この油状物をアセトン10mlに溶解させ、この溶液に氷冷下、塩化水系ガスを導入する。これにジエチルエーテル10mlを加え、析出物を濾取すれば、2-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]-1-(1-ナフチル)エタノールの塩酸塩(化合物番号34)0.72gを得る。

融点: 137.5 ~ 139 °C [IPA]

同様に、表-6の化合物を得る。

なお、表-6中の R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、naおよびnbは、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

(以下余白)

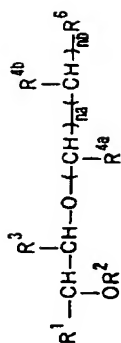









表-6

化合物番号	R^1	R^2	R^3	R^{4a}	R^{4b}	R^6	na	nb	付加塩	融点(°C)
35		H	H	H	H		1	1	HCl	180~181 [EtOH]
36		.	.	-	159.5~162
37		.	.	1/2 塩	184~185 [IPA- AcOEt]
38			.	.	HCl	170~171 [EtOH]
39		.	.	.	180.5~181.5 [IPA- EtOH]

実施例6

tert-ブトキシカリウム3.5 g、N-トリチルエタノールアミン9.4 gおよびジメチルスルホキシド50mlの混合物を85°Cに昇温させ、2-(1-ナフチル)オキシラン5.3 gを加え、得られた混合物を同温度で5分間攪拌する。ついで、反応混合物を冷却し、酢酸エチル100 mlおよび氷水150 mlの混合物に導入した後、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチル50mlで抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残留物に50%酢酸水溶液80mlおよびテトラヒドロフラン40mlを加え、得られた混合物を50~60°Cで1時間攪拌する。ついで、反応混合物を冷却した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチル60mlおよび水60mlを加え、6N塩酸でpH2に調整した後、水層を分取する。有機層をさらに水15mlずつで2回抽出する。抽出液を先に分取した水層と合わせて、クロロホルム100 mlを

加え、ついで、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残留物にジイソプロピルエーテル10mlを加える。析出物を濾取し、乾燥すれば、2-(2-アミノエトキシ)-1-(1-ナフチル)エタノール(化合物番号40) 1.8 gを得る。

融点: 89.5~92℃ [CHCl₃-Et₂O]

実施例7

2-(2-アミノエトキシ)-1-(1-ナフチル)エタノール0.7 gに水7mlおよびジオキサン7mlを加えて溶解させ、この溶液に炭酸カリウム0.32gを加えた後、50℃まで昇温させる。ついで、2-クロロピリミジン0.35gを添加し、得られた混合物を3時間還流した後、さらに、炭酸カリウム0.32gおよび2-クロロピリミジン0.35gを加え、2.5時間還流する。反応混合物を冷却し、酢酸エチル20mlおよび氷水20mlの混合物に導入した後、有機層を分取する。水層をさらに酢酸エチ

2-(2-アミノエトキシ)-1-(1-ナフチル)エタノール0.7 g、ニコチン酸0.37g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.41g、トリエチルアミン0.42mlおよびテトラヒドロフラン4mlの混合物に、氷冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.62gを加え、得られた混合物を同温度で5分間、さらに至温で1時間攪拌する。ついで、反応混合物に酢酸エチル6mlを加えた後、不溶物を濾去する。濾液に酢酸エチル15mlおよび水20mlを加え、6N塩酸でpH2に調整した後、水層を分取する。有機層をさらに水10mlずつで2回抽出する。抽出液を先に分取した水層と合わせて、クロロホルム30mlを加え、ついで、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液: クロロホルム: エタノール=10:1)で精製する。得られた油状物をアセトン7mlに溶解させ、この溶液に5N乾燥塩化水系-エタノール溶液0.43mlを

ル10mlで抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水15mlを加え、ついで、6N塩酸でpH1.5に調整した後、水層を分取する。有機層をさらに水10mlで抽出する。抽出液を先に分取した水層と合わせて、塩化メチレン50mlを加え、ついで、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液: クロロホルム: エタノール=20:1)で精製する。得られた油状物にエタノール4mlおよびマレイン酸0.21gを加え、得られた混合物を至温で1時間攪拌した後、ジエチルエーテル2mlを加え、同温度で1時間攪拌する。析出物を濾取し、乾燥すれば、1-(1-ナフチル)-2-[2-[(ピリミジン-2-イル)アミノ]エトキシ]エタノールのマレイン酸塩(化合物番号41) 0.53gを得る。

融点: 101.5~103℃ [EtOH-AcOEt]

実施例8

加え、得られた混合物を至温で1時間攪拌した後、反応混合物にジエチルエーテル3mlを加え、得られた混合物を同温度で1時間攪拌する。析出物を濾取し、乾燥すれば、1-(1-ナフチル)-2-[2-(ニコチノイルアミノ)エトキシ]エタノールの塩酸塩(化合物番号42) 0.67gを得る。

融点: 162.5~163.5℃ [EtOH-AcOEt]

実施例9

2-(2-ナフチル)オキシランおよび2-ヒドロキシメチル-4-トリチルモルホリンの代わりに、それぞれ、2-(1-ナフチル)オキシランおよび1,4-ジホルミル-2-ピペラジンメタノールを実施例2(1)と同様の方法で反応させ、油状の2-[1,4-ジホルミルピペラジン-2-イル)メトキシ]-1-(1-ナフチル)エタノール(化合物番号43)を得る。

同様に、表-7の化合物を得る。

なお、表-7中のR¹、R²、R³、R⁴、R⁶およびnは、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

実施例10

2-[(1, 4-ジホルミルピペラジン-2-イル) メトキシ] -1-(1-ナフチル) エタノール250 mgをメタノール1.5 mlに溶解させ、この溶液に5 N乾燥塩化水素-エタノール溶液1.5 mlを加え、得られた混合物を室温で一夜放置する。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄した後、乾燥すれば、1-(1-ナフチル)-2-[(ピペラジン-2-イル) メトキシ] エタノールの二塩酸塩(化合物番号47) 180 mgを得る。

融点: 199 ~ 201 °C (分解)

実施例11

実施例2 (1)と同様の方法で得られた化合物に、実施例8の塩酸塩の製造工程と同様の方法で、塩化水素ガスを反応させ、表-8の化合物を得る。

なお、表-8中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 および n は、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

(以下余白)

表-7











化合物番号	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	n	融点 (°C)
44		H	H	H		1	98~100 [AcOEt]
45		.	.	.		.	83~85 [AcOEt -IPE]
46		72~73.5 [AcOEt -IPE]

表-8

化合物番号	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	n	付加剤	融点 (°C)
48		H	H	H		1	HCl	162~164 [EtOH- Et ₂ O]
49		.	.	143~146
50		0	.	151.5~154 [EtOH- Et ₂ O]
51	.	.	.	H		1	.	154~158 [EtOH- IPA]

実施例12

実施例2 (1) および(2)と同様の方法で、表-9の化合物を得る。

なお、表-9中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 および n は、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

(以下余白)

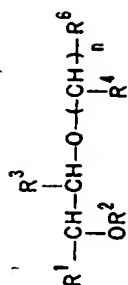



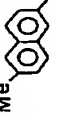


表-9

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	付加塩	融点 (°C)
52		H	H	H		1	-	融点
53	1/2 72% 塩	167.5~170 [EtOH]
54		-	122~123 [Me ₂ CO-AcOEt]
55		-	138~139 [Me ₂ CO-AcOEt]

トルエン：酢酸エチル＝20：1）で精製すれば、固形物を得る。得られた固形物にジイソプロピルエーテル10mlを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、乾燥すれば、1-（6-ベンジルオキシ-2-ナフチル）-2-（2-クロロエトキシ）エタノール4.7 gを得る。

融点：86~87.5°C [IPE]

(2) 1-（6-ベンジルオキシ-2-ナフチル）-2-（2-クロロエトキシ）エタノール4.5 g、ヨウ化カリウム1 g、50%ジメチルアミン水溶液10mlおよびエタノール20mlの混合物を3時間還流した後、さらに、50%ジメチルアミン水溶液10mlを加え、6時間還流する。ついで、反応混合物を冷却し、減圧下に約半量まで濃縮する。濃縮液に酢酸エチル100 mlおよび水100 mlを加え、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にジエチルエーテル30mlを加える。析出晶を濾取し、乾燥す

実施例13

2-（イミダゾール-5-イル）メトキシ-1-（1-ナフチル）エタノールにヨウ化メチルを反応させ、油状の2-（1-メチルイミダゾール-5-イル）メトキシ-1-（1-ナフチル）エタノール（化合物番号56）を得る。

実施例14

(1) 6-ベンジルオキシ-2-ナフトアルデヒド6.0 gをテトラヒドロフラン60mlに溶解させ、-30°Cに冷却し、この溶液 1.6M 2-クロロエトキシメチルマグネシウムクロリドを含有するテトラヒドロフラン溶液30mlを10分間を要して滴下した後、得られた混合物を氷冷下で1時間攪拌する。ついで、反応混合物を氷水100 ml、酢酸エチル100 mlおよび塩化アンモニウム3.6 gの混合物に導入し、ついで、6N塩酸でpH2に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：

れば、1-（6-ベンジルオキシ-2-ナフチル）-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エトキシ〕エタノール（化合物番号57）3.9 gを得る。

融点：100 ~100.5 °C [EtOH-H₂O]

さらに、1-（6-ベンジルオキシ-2-ナフチル）-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エトキシ〕エタノールを実施例8の製造工程と同様の方法で処理すれば、1-（6-ベンジルオキシ-2-ナフチル）-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エトキシ〕エタノールの塩酸塩（化合物番号58）を得る。

融点：220 ~220.5 °C [EtOH]

実施例15

1-（6-ベンジルオキシ-2-ナフチル）-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エトキシ〕エタノール3.0 gをピリジン12mlに懸濁させ、この懸濁液に無水酢酸1.6 mlを加える。得られた混合物を室温で24時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチル60mlおよび水60mlを加え、炭酸カリウムでpH10.5に調整し

た後、有機層を分取する。有機層をさらに酢酸エチル30mlで抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせ、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をアセトン30mlに溶解させ、この溶液に5N乾燥塩化水系-エタノール溶液1.5 mlを加え、室温で1時間攪拌する。析出物を濾取し、乾燥すれば、1-アセトキシ-1-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタンの塩酸塩(化合物番号59) 2.6 gを得る。

融点: 157 ~ 158 °C [MeCN]

実施例16

1-アセトキシ-1-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタンの塩酸塩2.0 g、5%パラジウム-炭素0.5 gおよびエタノール40mlの混合物を常温、常圧で3時間水素添加を行う。反応終了後、パラジウム-炭素を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にアセトンを加

エタノール=20:1)で精製する。得られた抽出物を実施例8と同様の方法で処理すれば、無定形の1-アセトキシ-1-[6-(N-エチルカルバモイル)オキシ-2-ナフチル]-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタンの塩酸塩(化合物番号61) 150 mgを得る。

実施例18

実施例13(1)および(2)と同様の方法で、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-(8-ニトロ-1-ナフチル)エタノールを得る。ついで、この化合物にシュウ酸を実施例2(2)と同様の方法で反応させ、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-(8-ニトロ-1-ナフチル)エタノールのシュウ酸塩(化合物番号62)を得る。

融点: 150 ~ 158.5 °C

実施例19

2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-(8-ニトロ-1-ナフチル)エタノールのシュウ酸塩150 mg、5%パラジウム-炭素

え、析出物を濾取し、乾燥すれば、1-アセトキシ-1-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタンの塩酸塩(化合物番号60) 0.76 gを得る。

融点: 150.5 ~ 151.5 °C [EtOH]

実施例17

1-アセトキシ-1-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタンの塩酸塩360 mg、水10mlおよびクロロホルム15mlの混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、有機層を分取する。水層をさらにクロロホルム10mlずつで2回抽出する。抽出液を先に分取した有機層と合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をベンゼン6mlに溶解させ、この溶液にイソシアン酸エチル0.12mlを加え、得られた混合物を80°Cで4時間攪拌する。反応混合物を冷却し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液: クロロホルム:

150 mgおよびメタノール3 mlの混合物を常温、常圧で30分間水素添加を行う。ついで、パラジウム-炭素を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を氷水30mlおよびクロロホルム30mlの混合物に導入し、2N水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をエタノール1mlに溶解させ、この溶液に5.9N乾燥塩化水系-エタノール溶液0.2 mlを添加する。析出物を濾取し、乾燥すれば、1-(8-アミノ-1-ナフチル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタノールの二塩酸塩(化合物番号63) 110 mgを得る。

融点: 195 ~ 198 °C (分解) [AcOEt-EtOH]

実施例20

1-(8-アミノ-1-ナフチル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタノールの塩酸塩にトリエチルアミンを加え、得られ

た混合物にメタンスルホニルクロリドを反応させて、油状の2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-(8-メチルスルホニルアミノ-1-ナフチル)エタノールの塩酸塩(化合物番号64)を得る。

実施例21

6-ベンジルオキシ-2-ナフトアルデヒドの代わりに、4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-ナフトアルデヒドを用いて、実施例14(1)および(2)と同様の方法で反応させ、油状の1-[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-ナフチル]-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタノールの二塩酸塩(化合物番号65)を得る。

実施例22

1-[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-ナフチル]-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタノールの二塩酸塩1.3 gにエタノール13 mlを加え、この混合物を1時間還流する。反応混合物を冷却し、減圧下に溶媒を留去す

る。得られた残留物に酢酸エチル20 mlおよび水20 mlの混合物を加え、ついで、炭酸カリウムでpH10に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の1-エトキシ-1-[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-ナフチル]-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]エタン(化合物番号66)1.3 gを得る。

実施例23

(1) 5-プロモ-1-ヒドロキシインダン9.6 gを乾燥塩化メチレン100 mlに溶解させ、この溶液にピリニジウムp-トルエンスルホネート570 mgおよび3,4-ジヒドロ-2H-ピラン4.5 mlを室温で添加し、得られた混合物を同温度で3時間攪拌する。ついで、反応混合物を氷水に導入し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液:トルエン:酢

酸エチル=15:1)で精製すれば、油状の5-プロモ-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)インダン13.1 gを得る。

(2) 窒素雰囲気下、5-プロモ-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)インダン8.1 gを無水テトラヒドロフラン100 mlに溶解させ、この溶液に-65℃で1.5N n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液20 mlを10分間を要して添加する。得られた混合物を同温度で5分間攪拌した後、無水N,N-ジメチルホルムアミド2.3 mlを添加する。ついで、反応混合物を室温まで昇温させた後、反応混合物を氷水100 ml、ジエチルエーテル100 mlおよび塩化アンモニウム2 gの混合物に導入し、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液:トルエン:酢酸エチル=15:1)で精製すれば、5-ホルミル-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)インダン6.5 gを得る。

(3) 6-ベンジルオキシ-2-ナフトアルデヒドの代わりに、5-ホルミル-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)インダンを用いて、実施例14(1)および(2)と同様の方法で反応させ、油状の2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-[1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)インダン-5-イル]エタノール(化合物番号67)2.5 gを得る。

(4) 2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-[1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)インダン-5-イル]エタノール2.5 g、無水酢酸8 mlおよびピリジン0.64 mlの混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を氷水50 mlおよびジエチルエーテル50 mlの混合物に導入した後、有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶剤液:クロロホルム:メタノール=10:1)で精製すれば、油状の1-アセトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-

〔1- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) インダン-5-イル〕エタン (化合物番号68) 1.9 gを得る。

(5) 1-アセトキシ-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕-1-〔1- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) インダン-5-イル〕エタン 1.8 gを酢酸-テトラヒドロフラン-水 (4:2:1; 容重比) の混合物 30 mlに添加し、得られた混合物を70℃で2時間攪拌する。反応混合物を冷却し、水 100 mlおよびジエチルエーテル 100 mlの混合物に導入し、ついで、炭酸カリウムでpH 8.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム: エタノール=10:1) で精製すれば、油状の1-アセトキシ-1-〔(1-ヒドロキシ) インダン-5-イル〕-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕エタン (化合物番号69) 1.0 gを得る。

トキシド-メタノール溶液 80 mgを添加する。得られた混合物を室温で20分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム: メタノール=20:1) で精製すれば、黄色油状物を得る。ついで、これをエタノール 0.1 mlに溶解させ、この溶液に室温で5.9 N乾燥塩化水素-エタノール 0.1 mlを添加する。析出晶を濾取すれば、1- (1H-インデン-6-イル)-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕エタノールの塩酸塩 (化合物番号71) 20 mgを得る。

融点: 168 ~ 171 °C (分解) [AcOEt-EtOH]

実施例24

実施例23(5) および実施例8の塩酸塩の製造工程と同様の方法で、1-〔(1-ヒドロキシ) インダン-5-イル〕-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕エタノールの塩酸塩 (化合物番号72) を得る。

融点: 150 ~ 152 °C [IPA]

実施例25

(6) 1-アセトキシ-〔(1-ヒドロキシ) インダン-5-イル〕-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕エタン 1.0 gをピリジン 5 mlに溶解させ、この溶液に室温でメタンスルホンクロリド 0.3 mlを添加し、得られた混合物を同温度で一晩攪拌する。反応混合物を氷水 50 mlおよびジエチルエーテル 50 mlの混合物に導入し、炭酸カリウムでpH 8.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム: メタノール=10:1) で精製すれば、油状の1-アセトキシ-1- (1H-インデン-6-イル)-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕エタン (化合物番号70) 80 mgを得る。

(7) 1-アセトキシ-1- (1H-インデン-6-イル)-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕エタン 80 mgをメタノール 0.5 mlに溶解させ、この溶液に氷冷下、28%ナトリウムメ

2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕-1- (1-ナフチル) エタノールの塩酸塩にピリジン中、トリエチルアミンの存在下、無水酢酸を反応させ、油状の1-アセトキシ-2-〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ〕-1- (1-ナフチル) エタン (化合物番号73) を得る。

実施例26

2-〔2- (6-メチルナフチル)〕オキシランから実施例2(1)と同様の方法で得られた化合物に、実施例8の塩酸塩の製造工程と同様の方法で、塩化水素ガスを反応させ、油状の2-〔2- (N-メチル-2, 3-ジヒドロピリジン-6H-5-イル) メトキシ〕-1-〔2- (6-メチルナフチル)〕エタノール (化合物番号74) を得る。

実施例27

実施例14(1) および(2)と同様の方法で、表-10の化合物を得る。

なお、表-10中のR¹、R²、R³、R⁴、

R⁶ および n は、それぞれ、つぎの式の置換基または整数を示す。

(以下余白)

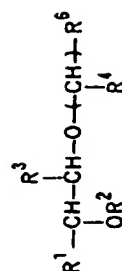


表-10

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	n	付加物	融点 (°C)
75		H	H	H		2	2HCl	237~238 (分解) [EtOH-H ₂ O]
76		HCl	191~191.5 [IPA]
77		2HCl	175~176.5 (分解) [EtOH]
78	122~124 [EtOH]

表-10 (続き)

79		H	H	H		3	-	119~120 [AcOEt]
80	HCl	139~140.5 [EtOH-AcOEt]
81	111.5~112 [EtOH-AcOEt]
82		.	.	.		2	.	186~187 [EtOH-AcOEt]
83		160~161.5 [EtOH-AcOEt]
84		149~150 [EtOH-Me ₂ CO]

製剤例 1 (錠剤)

2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-1-(1-ナフチル)エタノールの塩酸塩 (化合物番号 1) 50mg を含有する錠剤を、下記処方を用いて、以下の方法で調製する。

1錠当り：

化合物番号 1 の化合物	50mg	①
乳糖	20mg	
コリドン CL (バスフ社製)	15mg	
とうもろこし澱粉	30mg	
アビスル PH101 (旭化成社製)	50mg	
ポリビニルピロリドン K-90	5mg	②
軽質無水ケイ酸	3mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
合 計	175mg	

上記①成分の混合物をポリビニルピロリドン K-90 の 8% 水溶液で練合し、40℃ で乾燥した後、②成分を混合し、1錠重量 175mg、直径 8mm の円形錠に打錠する。

製剤例 2 (カプセル剤)

2-[2-(N,N-ジアルキルアミノ)エトキシ]-1-(2-ナフチル)エタノールの塩酸塩
(化合物番号2) 50mgを含有するカプセル剤を、
下記処方を用いて、以下の方法で調製する。

1カプセル当り：

化合物番号2の化合物	50mg	①
乳糖	20mg	
とうもろこし澱粉	53mg	
コリドン CL (バスフ社製)	2mg	
ポリビニルピロリドンK-90	5mg	②
アビセルPH302 (旭化成社製)	18mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
合 計	150mg	

上記①成分の混合物をポリビニルピロリドンK-90の8%水溶液で練合し、40℃で乾燥した後、
②成分を混合し、1カプセル当たり 150mgを3号ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得る。

特許出願人

富山化学工業株式会社工業

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 211/22		7451-4C
211/70		7451-4C
213/30		8314-4C
213/61		8314-4C
213/74		8314-4C
233/64	1 0 3	8412-4C
239/42	Z	6529-4C
241/04		6529-4C
295/08	A	7451-4C
455/02		8829-4C
// A 61 K 31/13	A B N	7252-4C
31/44	A A M	7252-4C
31/495		
31/505		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)